Aus den seminaristischen Übungen für pathologische Physiologie an der Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. Adolf Bickel

Über den Einfluß von Cystin- und Tryptophangaben auf den Stoffwechsel bei Ernährung mit biologisch minderwertigem Eiweiß

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Walther Rahmsdorf
aus Hannover

Tag der Promotion: 18. November 1935

Großbetrieb für Dissertationsdruck von Robert Noske in Borna-Leipzig
1935

444

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Magnus
Referent: Professor Dr. Bickel
Korreferent: Professor Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von A. Bickel und seinen Schülern wurde seit 1925 in einer Reihe von Arbeiten die große theoretische und praktische Bedeutung des Kohlenstoffquotienten, d. h. des Verhältnisses zwischen dem im Harn ausgeschiedenen Kohlenstoff und dem Harnstickstoff dargetan, den dieser Quotient neben dem Verhalten des Grundumsatzes und des respiratorischen Quotienten für die Erkennung von Stoffwechselvorgängen, besonders der Oxydationslage des Körpers besitzt. Zu der Untersuchung des Kohlenstoffquotienten trat später die des Vakatsauerstoffquotienten, d. h. die Bestimmung des Verhältnisses zwischen dem zur vollständigen Oxydation der im Harn ausgeschiedenen Substanzen notwendigen Sauerstoff und dem Harnstickstoff, nachdem eine diesbezügliche chemische Methode von H. Müller angegeben worden war, die Kanitz[14]) später in eine Mikromethode umwandelte. In systematischen Untersuchungen wurde die Lage dieser beiden Harnquotienten bei einer Reihe von Krankheiten und Vergiftungen, bei wechselnden klimatischen Verhältnissen und bei verschiedenen Ernährungsformen festgestellt[1]).

Bei Untersuchungen über den Nährwert verschiedener Eiweißsubstanzen, die Kasper[2]) im Bickelschen Laboratorium an weißen Ratten durchführte, fand sich, daß die Harnquotienten C:N und O:N ceteris paribus bei Ernährung mit pflanzlichem Eiweiß (Linsen- und Bohnenmehl) im allgemeinen höher liegen, als bei Ernährung mit tierischem Eiweiß (Eiereiweiß, Casein, Fleisch). Kasper führte diese Tatsache auf die verschiedene biologische Wertigkeit der pflanzlichen und tierischen Proteine zurück, basierend auf dem unterschiedlichen Gehalt an lebenswichtigen Aminosäuren.

Über die biologische Wertigkeit verschiedener Eiweißsubstanzen liegt bekanntlich eine große Reihe von Untersuchungen vor. McCollum und Simmonds[3]) fanden, wenn sie die biologische Wertigkeit des Milcheiweißes mit 100 ansetzten, für

Hafer-, Hirse- und Eiereiweiß einen Wert von 75
Weizen-, Mais- und Reiseiweiß einen Wert von 50
Bohnen- und Erbseneiweiß einen Wert von 25.

Die neuesten Untersuchungen stammen von Mitschel[4]) und seinen Mitarbeitern. Die Versuche wurden an Ratten ausgeführt und ergaben u. a. folgende Werte für die biologische Wertigkeit der Eiweiße:

Milch	85—93
Gesamtei	94
Eieralbumin	83
Casein	71
Kalbfleisch	62—97
Herz	74
Leber, Niere	77
Hafer	65—79
Roggen	60—72
weißes Mehl	52
Kartoffeln	67—68
Bohnen	38
Kakao	37

Man sieht deutlich, daß die biologische Wertigkeit der tierischen Eiweißsubstanzen im allgemeinen höher ist als die der pflanzlichen, wenn auch die Unterschiede vielfach nicht so bedeutend sind, wie früher oft behauptet wurde.

Es erhebt sich nun die Frage, worin die verschiedene biologische Wertigkeit der verschiedenen Eiweiße begründet ist. Die am nächsten liegende Antwort ist die, daß im Komplex der biologisch minderwertigen Eiweiße bestimmte Bausteine — Aminosäuren — fehlen, oder nur in geringer Menge vorhanden sind. Tatsächlich kennen wir biologisch minderwertige Eiweißkörper, in denen solche Aminosäuren fehlen; so findet sich im Leim und Glutin kein Cystin, Tryptophan und Tyrosin, im Zein (Weizeneiweiß) kein Tryptophan und Lysin. Im allgemeinen ist es aber zur Zeit noch nicht möglich, eine Parallelität zwischen biologischer Wertigkeit und Gehalt der Eiweiße an Aminosäuren festzustellen. Das hat seinen Grund einmal darin, daß noch nicht von allen Eiweißsubstanzen quantitative Analysen über den Gehalt an Aminosäuren vorliegen und daß die Analysen der verschiedenen Untersucher teilweise erheblich voneinander abweichen, weil die Hydrolyse durch fermentative Aufspaltung in vitro doch recht verschieden verlaufende und starke Eingriffe in das Eiweißmolekül darstellen. Der schwerwiegendere Grund ist aber der, daß wir über den Bau des Eiweißmoleküls noch nicht genau unterrichtet sind, obwohl die Untersuchungen mit Röntgenstrahlen unsere Anschauungen über

die Eiweißmizelle erweitert haben. Außerdem werden am Aufbau der Eiweißmizellen wahrscheinlich auch Aminosäuren teilhaben, die bisher wegen der unzulänglichen Methodik noch nicht isoliert werden konnten.

Einen Teil der Aminosäuren kann sich der Organismus um- und aufbauen, indem wahrscheinlich der Abbau der Eiweißmizellen in verschiedener Richtung geleitet wird. Aus den erhaltenen verschiedenen Spaltstücken vermag der Körper dann die jeweils nötigen Eiweißbausteine zu synthetisieren. Einige Aminosäuren aber kann er nicht aufbauen. Zu diesen gehören die karbozyklischen Verbindungen Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan, das schwefelhaltige Cystin, ferner die heterozyklischen Aminosäuren Histidin und Lysin. In der folgenden Tabelle ist der Tryptophan- und Cystingehalt von verschiedenen tierischen und pflanzlichen Eiweißsubstanzen aufgeführt [5]).

Es enthält in %:	Tryptophan	Cystin
Serumglobulin	4,40	5,71
Laktalbumin	2,90	2,29
Casein	2,20	0,26
Fibrin	5,30	3,60
Gliadin	1,09	2,16
Glutenin	1,72	1,80
Kokosnußglobelin	1,25	1,39
Phaseolin	—	0,84
Legumin	1,35	0,90

Die Tabelle zeigt, daß die tierischen Eiweiße Serumglobulin, Laktalbumin, Casein und Fibrin, im allgemeinen einen höheren Gehalt an Cystin und Tryptophan, als ihn die pflanzlichen Eiweiße, z. B. Gliadin u. a. besitzen. Es lag nun die Frage nahe, ob es möglich sei, das biologisch minderwertige Linsenmehleiweiß durch gleichzeitige Zumischung von Cystin bzw. Tryptophan einem hochwertigen tierischen Eiweiß ähnlicher zu machen und zu erreichen, daß die für die Ernährung mit dem biologisch minderwertigen Eiweiß charakteristische hohe Harnquotientlage einer niedrigeren, die einem biologisch hochwertigen Eiweiße entspräche, weichen würde. Die Frage wurde, wie im folgenden gezeigt wird, im Experiment untersucht, und zwar wurde in meinen folgenden Versuchen, um das Problem einzuengen, zunächst nur geprüft, wie sich die Zugaben von großen Cystin- und Tryptophanmengen zum Linseneiweiß auswirken.

Experimenteller Teil.

Die Versuche wurden an 10 männlichen, weißen Ratten ausgeführt, die vorher schon Kasper zu seinen Versuchen gebraucht hatte. Die Ratten wurden in 2 Gruppen zu je 5 Tieren in 2 Stoffwechselkäfigen gehalten. Die den Ratten vorgelegte Futtermenge, die Kasper in seinen Versuchen als völlig ausreichend erkannt hatte, geht aus der Tabelle hervor. Das Futter, das von den Tieren stets quantitativ aufgefressen wurde, hatte für 10 Tiere folgende Zusammensetzung:

Linsenmehl	30,0 g
Schweineschmalz	15,0 g
Zucker	10,0 g
Zitronensaft	1,0 ccm
Leitungswasser	500,0 ccm

Es wurde derart zubereitet, daß das Linsenmehl mit einem Teil des Wassers zu einem Brei verrührt und dann in das restliche, schon angewärmte Wasser geschüttet wurde. Dann wurde so lange gekocht, bis ein dicker Brei entstanden war (ca. 10 Minuten). Nachdem der Brei abgekühlt war, wurde Schmalz, Zitronensaft und Zucker hinzugefügt. In der Hauptperiode wurde für jedes Tier täglich 0,1 g l-Cystin, bzw. 0,1 g Tryptophan und in der zweiten Hauptperiode 0,2 g Tryptophan dem Futter beigemengt.

Die für den Versuch erforderlichen größeren Mengen Tryptophan wurden Herrn Prof. Bickel von der Firma La Roche u. Cie. in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt.

Der 24stündige Sammelharn von je 5 Ratten wurde untersucht. Diese Gruppenuntersuchung hatte den Zweck, individuelle Schwankungen nach Möglichkeit auszuschalten und gleichmäßige Resultate zu erhalten. Die Untersuchung des Harns erstreckte sich auf die Bestimmung von Stickstoff, Kohlenstoff, Vakat-Sauerstoff und Chlor.

Der Stickstoff wurde nach der Halbmikromethode von Kjeldahl bestimmt. Zur Kohlenstoffbestimmung wurde die von Osuka[7]) verbesserte Methode von Nicloux angewandt, titrimetrische Bestimmung der CO_2-Menge, die durch Oxydation des Kohlenstoffs der organischen Harnsubstanz mit Chromsäure—Schwefelsäure entsteht.

Das Wesentliche dieser Methode zur Bestimmung des Kohlenstoffs in biologischen Flüssigkeiten sei hier kurz erwähnt. Ein

Gemisch von Kaliumbichromat, konz. Schwefelsäure und Silberbichromat bewirkt die nasse Oxydation der organischen Substanz in biologischen Flüssigkeiten, nachdem das Wasser von wasserfreiem Natriumsulfat aufgenommen ist. Unter vermindertem Druck absorbiert vorgelegte 2 n Kalilauge in einer Birne die anfallende Kohlensäure. Durch doppelte Umsetzung wird Kaliumkarbonat in Bariumkarbonat verwandelt, das sich mittels Zentrifuge von der Lauge gut abtrennen läßt. Nach zweimaliger Waschung wird das Bariumkarbonat in einer genau abgemessenen Menge n/10 Salzsäure gelöst. Die zur Lösung des Bariumkarbonates nicht verbrauchte Salzsäure ermittelt man durch Titration mit n/10 Lauge aus einer Mikrobürette. Ich benutzte für meine Bestimmungen n/10 Lauge und Säure, da dabei hinreichend genaue Werte erzielt wurden. Weil es bei zahlreichen Analysen zu unbequem ist, eine Salzsäurelösung nach der Art von Pregl darzustellen, wurden zu der Säurelösung jeder Bestimmung 2—3 Tropfen gesättigte, alkoholische Indikatorlösung (Methylrot) hinzugesetzt, ohne den Titer der Salzsäure merkbar zu beeinflussen. Durch den Kohlendioxydgehalt des Arbeitsraumes und durch den der Reagenzien wird ein Korrektionsfaktor von 0,15 ccm n/10 Säure nötig.

Die Vakat-0-Bestimmung, d. h. die Bestimmung der Menge Sauerstoff, die zur vollständigen Oxydation der im Harn ausgeschiedenen Substanzen erforderlich ist, erfolgte nach der von Kanitz[14]) beschriebenen Abänderung der Müllerschen Methode.

Es handelt sich hierbei um eine Halbmikromethode. An Reagenzien waren erforderlich: Reine konzentrierte Schwefelsäure, spez. Gewicht 1,48, n/10 Thiosulfatlösung, reines Kaliumjodat, n/10 Silbernitratlösung, 20%ige Kaliumchromatlösung, 1%ige Stärkelösung und reines Jodkalium. Für die Oxydation des Harns wurden 1 ccm Harn und 5 ccm eines Kaliumjodat-Schwefelsäuregemisches in einen Rundkolben von 100 ccm mit eingeschliffenem Rückflußkühler nach Zugabe einer Glasperle 30 Minuten gekocht. Das Kaliumjodat-Schwefelsäuregemisch wurde durch Mischen von 3 g reinem Kaliumjodat mit 20 ccm Wasser in einem Meßkolben von 100 ccm Inhalt hergestellt. Diese Lösung wird mit konzentrierter Schwefelsäure bis zu 100 ccm aufgefüllt. Zur Bestimmung des Jodatgehaltes werden nach dem Erkalten 5 ccm entnommen, mit destilliertem Wasser verdünnt, mit festem Jodkalium bis zu einer klaren rotbraunen Lösung versetzt und das in Lösung befindliche Jod titriert. Zur Analyse wird 1 ccm Harn mit 5 ccm des hergestellten und titrierten Gemisches versetzt und zwecks vollständiger Oxy-

Tabelle I. (Käfig I.)

Versuchstag Nr.	Körpergewicht g	Futtermenge g	Futter-N-Gehalt mg	Harnmenge ccm	Harn-C mg	Harn-Vakat-O mg	Harn-N mg	C/N	O/N	O/C
				Vorperiode.						
1	795	223	556,6	125	342,5	427,5	387,5	0,884	1,103	1,248
2	799	242	604,0	70	243,6	249,2	246,2	0,989	1,012	1,023
3	800	251	626,5	100	388,0	369,0	385,0	1,007	0,958	0,951
4	808	239	596,5	60	273,0	249,6	255,0	1,076	0,975	0,914
5	809	242	604,0	90	233,1	224,1	245,7	0,948	0,911	0,961
	Period. Durchschn.-Wert:		597,5		296,0	303,9	303,9	0,974	1,000	1,025
6	800	259	646,5	85	303,4	290,7	330,6	0,917	0,879	0,957
7	800	258	644,0	85	319,6	347,6	337,5	0,947	1,029	1,087
8	803	509	1270,5	95	407,5	407,5	452,2	0,901	0,901	1,000
9	833	260	649,0	180	538,2	547,2	572,4	0,940	0,955	1,016
10	813	260	729,0	80	300,0	308,8	315,2	0,951	0,979	1,029
	Period. Durchschn.-Wert:		777,8		373,7	380,3	401,6	0,930	0,946	1,017
				Cystin-Periode: 0,1 g l-Cystin je Tag und Tier.						
11	835	269	751,4	75	202,5	267,0	195,0	1,038	1,369	1,318
12	841	269	751,4	85	300,9	415,6	293,2	1,026	1,417	1,381
13	840	269	751,4	110	397,1	464,2	350,9	1,131	1,323	1,168
14	842	269	751,4	100	337,0	409,0	315,0	1,069	1,298	1,213
15	841	270	753,9	100	344,0	389,0	329,0	1,045	1,182	1,130
	Period. Durchschn.-Wert:		751,9		316,3	388,9	296,6	1,066	1,311	1,229
16	844	270	753,9	90	365,4	433,8	342,0	1,068	1,268	1,187
17	833	276	768,9	115	307,7	310,5	303,6	1,011	1,022	1,011
18	838	279	776,4	125	380,0	487,5	381,2	0,996	1,278	1,282
19	821	279	696,4	125	470,0	495,0	437,5	1,074	1,131	1,053
	Period. Durchschn.-Wert:		748,9		380,6	431,7	366,0	1,039	1,179	1,134

Zwischen-Periode.										
20	816	276	688,9	120	356,4	362,4	379,2	0,939	0,955	1,016
21	832	279	696,4	120	357,6	370,0	382,8	0,934	0,968	1,037
22/23	804	283	706,4	175	488,2	423,5	539,0	0,905	0,785	0,867
24	811	283	706,4	115	361,1	355,9	384,1	0,940	0,925	0,983
25	829	283	706,4	110	328,9	339,9	350,9	0,937	0,968	1,033
Period. Durchschn.-Wert:			700,9		315,3	308,7	339,3	0,928	0,909	0,979
26	805	275	673,9	177	490,2	463,7	536,3	0,914	0,864	0,946
27	805	283	706,4	110	308,0	325,6	346,5	0,888	0,939	1,057
28	787	285	711,4	100	327,0	342,0	375,0	0,872	0,912	1,045
29/30	782	273	761,4	200	600,0	512,0	714,0	0,843	0,717	0,833
Period. Durchschn.-Wert:			713,2		345,0	328,7	394,4	0,874	0,833	0,952
Tryptophan-Periode: 0,1 g Tryptophan je Tag und Tier.										
31	787	285	791,4	125	547,5	652,5	446,2	1,227	1,462	1,191
32	776	280	778,9	125	343,7	436,2	335,0	1,026	1,302	1,269
33	776	282	883,9	110	349,8	413,6	378,4	0,924	1,093	1,182
34	778	282	783,9	110	380,6	413,6	418,0	0,910	0,989	1,086
35	782	285	871,4	110	383,9	427,9	423,5	0,906	1,010	1,112
Period. Durchschn.-Wert:			801,9		401,1	468,8	400,2	1,002	1,171	1,168
Tryptophan-Periode: 0,2 g Tryptophan je Tag und Tier.										
36	799	281	861,4	150	712,5	1153,5	580,5	1,227	1,986	1,618
37	806	282	863,9	145	555,3	901,9	433,5	1,280	2,080	1,624
38	781	277	691,4	120	398,4	571,2	357,6	1,113	1,579	1,433
Period. Durchschn.-Wert:			805,6		555,4	875,5	457,2	1,214	1,914	1,576
Nachperiode.										
39	787	282	703,9	115	363,4	393,3	395,6	0,918	0,994	1,082
40/41	790	282	703,9	205	639,6	606,8	707,2	0,904	0,858	0,948
42/43	786	281	706,1	250	930,0	872,5	915,0	1,016	0,953	0,938
Period. Durchschn.-Wert:			704,6		386,6	374,5	403,6	0,957	0,927	0,968

Tabelle I (Fortsetzung).

Versuchstag Nr.	Körpergewicht g	Futtermenge g	Futter-N-Gehalt mg	Harnmenge ccm	Harn-C mg	Harn-Vakat-O mg	Harn-N mg	C/N	O/N	O/C
44	803	269	671,4	100	426,0	486,0	497,0	0,856	0,978	1,140
45	807	281	706,1	90	270,1	314,1	323,1	0,838	0,972	1,159
46	802	277	691,4	90	269,1	302,4	318,6	0,844	0,949	1,123
Period. Durchschn.-Wert:			689,6		321,7	367,5	379,5	0,847	0,968	1,142

Tabelle I. (Käfig I. Durchschnittswerte von je 4—5 Tagen.)

Versuchstag Nr.	Körpergewicht g	Futtermenge g	Harnmenge ccm	Harn-C mg	Harn-N mg	Harn-Vakat-O mg	C/N	O/N	O/C
Vorperiode.									
1— 5	800,2	239,4	89	296,0	303,9	303,9	0,974	1,000	1,026
6—10	809,8	309,2	107	373,7	401,6	380,3	0,930	0,944	1,017
Cystin-Periode: 0,1 g Cystin je Tag und Tier.									
11—15	839,8	269,2	94	316,3	296,6	388,9	1,066	1,311	1,229
16—19	834,0	276,0	114	380,6	366,0	431,7	1,039	1,179	1,134
Zwischen-Periode.									
20—24	814,0	280,8	128	378,4	407,2	370,4	0,929	0,909	0,978
25—28	795,0	279,0	147	431,3	492,9	410,8	0,875	0,833	0,952
Tryptophan-Periode: 0,1 g Tryptophan je Tag und Tier.									
29—33	780,4	282,8	116	401,1	400,2	468,7	1,002	1,171	1,168
Tryptophan-Periode: 0,2 g Tryptophan je Tag und Tier.									
34—36	795,3	280,0	138	555,4	457,2	875,5	1,214	1,915	1,576
Nach-Periode.									
37—40	796,5	278,5	167	589,7	628,7	589,6	0,938	0,938	0,999
41—43	804,0	279,6	88	295,9	337,1	349,7	0,877	1,037	1,185

Tabelle II. (Käfig II.)

Versuchstag Nr.	Körpergewicht g	Futtermenge g	Futter-N-Gehalt mg	Harnmenge ccm.	Harn-C mg	Harn-Vakat-O mg	Harn-N mg	C/N	O/N	O/C
				Vorperiode.						
1	708	253	613,5	88	323,8	324,7	286,9	1,128	1,131	1,002
2	711	250	624,0	66	299,6	298,3	280,5	1,068	1,063	0,995
3	717	253	613,5	64	286,7	261,7	262,4	1,092	0,995	0,912
4	723	260	649,0	56	257,6	251,4	244,7	1,052	1,027	0,976
5	728	262	654,0	60	267,6	323,4	286,8	0,933	1,127	1,208
	Period. Durchschn.-Wert:		630,8		287,0	291,9	272,2	1,054	1,068	1,017
6	713	259	646,5	74	295,2	347,0	321,9	0,917	1,077	1,175
7	711	261	651,5	72	274,3	335,5	307,4	0,892	1,091	1,223
8	716	503	1255,5	76	267,5	275,1	283,4	0,943	0,970	1,028
9	731	268	668,9	124	421,6	383,1	435,2	0,968	0,882	0,908
10	727	261	731,5	74	293,7	286,3	319,6	0,918	0,895	0,974
	Period. Durchschn.-Wert:		790,8		310,5	325,4	333,5	0,931	0,975	1,047
				Cystin-Periode: 0,1 g l-Cystin je Tag und Tier.						
11	733	267	745,4	68	274,0	428,4	234,6	1,167	1,826	1,563
12	746	267	745,4	64	284,8	394,2	270,8	1,051	1,455	1,380
13	741	274	753,9	78	324,5	480,5	309,2	1,066	1,579	1,480
14	750	274	753,9	70	246,4	300,3	247,8	0,994	1,211	1,218
15	750	269	748,9	68	300,5	387,6	286,9	1,047	1,350	1,256
	Period. Durchschn.-Wert:		749,5		286,0	398,2	268,8	1,064	1,481	1,392
16	753	274	753,9	60	279,6	365,4	274,2	1,019	1,332	1,306
17	749	283	786,4	84	341,0	494,7	341,8	0,998	1,444	1,450
18	752	284	788,9	85	344,2	489,6	345,1	0,997	1,418	1,422
19	743	284	708,9	68	282,2	346,1	262,4	1,075	1,319	1,226
	Period. Durchschn.-Wert:		759,5		311,7	423,9	305,8	1,019	1,386	1,359

Tabelle II (Fortsetzung).

Versuchstag Nr.	Körpergewicht g	Futtermenge g	Futter-N-Gehalt mg	Harnmenge ccm	Harn-C mg	Harn-Vakat-O mg	Harn-N mg	C/N	O/N	O/C
Zwischen-Periode.										
20	750	283	706,4	100	345,0	382,0	331,0	1,042	1,153	1,107
21	754	284	708,9	86	348,3	318,0	344,8	1,010	0,922	0,913
22/23	738	287	715,4	122	490,4	514,8	486,7	1,007	1,058	1,049
24	742	284	708,9	118	387,0	443,6	437,7	0,884	1,013	1,146
25	719	287	715,4	86	288,9	317,3	301,0	0,959	1,041	1,097
Period. Durchschn.-Wert:			711,0		309,9	312,6	316,8	0,978	0,986	1,008
26	717	286	713,9	160	449,6	507,2	507,2	0,886	1,100	1,128
27	723	284	708,9	128	353,2	437,7	381,4	0,926	1,147	1,239
28	714	273	671,4	74	264,9	327,0	300,4	0,881	1,088	1.234
29/30	697	287	795,4	158	763,0	951,1	791,5	0,964	1.201	1,246
Period. Durchschn.-Wert:			722,4		366,1	444,4	396,1	0,924	1,122	1,213
Tryptophan-Periode: 0,1 g Tryptophan je Tag und Tier.										
31	705	287	795.4	90	449,3	476,1	426,6	1,053	1,116	1,059
32	692	287	795,4	98	424,3	413,5	436,1	0,972	0,948	0,974
33	707	283	786,4	146	550.4	607,3	594,2	0,926	1,022	1,103
34(1R.†)	685	283	786,4	80	330,4	412,8	351,2	0,940	1,175	1,249
35	619	287	875,4	86	351,7	431,7	374,1	0,940	1,153	1,227
Period. Durchschn.-Wert:			807,8		421,2	468,3	436,4	0,965	1,073	1,111
Tryptophan-Periode: 0,2 g Tryptophan je Tag und Tier.										
36	619	281	861,4	86	591,7	919,3	453,2	1,305	2,028	1,553
37	626	283	866,4	116	439,6	636,8	327,1	1,343	1,947	1,448
38	626	270	663,9	86	489,3	609,7	459,2	1,065	1,327	1,246
Period. Durchschn.-Wert:			797,2		506,8	721,9	413,1	1,226	1,747	1,424

				Nachperiode.						
39	614	280	698,9	82	304,2	341,1	346,0	0,879	0,985	1,121
40/41	617	298	743,8	156	663,0	868,9	655,2	1,011	1,326	1,310
42/43	616	298	743,8	186	766,3	889,5	809,1	0,947	1,222	1,291
Period. Durchschn.-Wert:			728,8		346,7	439,1	362,0	0,957	1,212	1,266
44	635	280	698,9	68	349,5	459,6	347,4	1,006	1,322	1,315
45	639	283	706,4	70	359,1	379,4	364,0	0,986	1,042	1,056
46	640	281	701,4	78	391,5	381,4	394,6	0,992	0,966	0,974
Period. Durchschn.-Wert:			702,2		366,7	406,8	368,6	0,994	1,109	1,109

Tabelle II. (Käfig II. Durchschnittswerte von je 4—5 Tagen).

Versuchstag Nr.	Körpergewicht g	Futtermenge g	Harnmenge ccm	Harn-C mg	Harn-N mg	Harn-Vakat-O mg	C/N	O/N	O/C
				Vorperiode.					
1— 5	717,4	255,6	67	287,0	272,2	291,9	1,054	1,072	1,017
6—10	719,6	310,4	84	310,5	333,5	325,4	0,931	0,975	1,047
				Cystin-Periode: 0,1 g Cystin je Tag und Tier.					
11—15	743,8	270,0	69	286,0	268,8	398,2	1,064	1,440	1,392
16—19	749,2	281,2	74	361,7	305,8	423,9	1,182	1,386	1,172
				Zwischen-Periode.					
20—24	740,6	285,0	102	371,9	380,2	395,1	0,978	1,038	1,062
25—28	712,7	282,5	127	457,7	495,1	555,6	0,924	1,122	1,213
				Tryptophan-Periode: 0,1 g Tryptophan je Tag und Tier					
29—33	717,8	285,4	100	421,2	436,4	468,3	0,965	1,073	1,111
				Tryptophan-Periode: 0,2 g Tryptophan je Tag und Tier					
34—36	620,3	278,0	96	506,8	413,1	721,9	1,226	1,747	1,424
				Nach-Periode.					
37—40	620,5	289,0	123	520,7	539,4	664,7	0,965	1,232	1,276
41—43	605,3	281,3	76	360,0	369,9	385,9	0,973	1,043	1,071

In den Versuchstagen Nr. 34—36 starb ein Tier, so daß nun noch 4 Tiere im Versuch waren.

dation 30 Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und zur Vertreibung des gelösten Jods noch bis zum Farbloswerden gekocht. Nun wird gut abgekühlt und nach Zugabe einiger Jodkalium-Kristalle das unverbrauchte Kaliumjodat zurücktitriert. Aus dem Jodverbrauch wird der zur Oxydation erbrauchte Sauerstoff berechnet. Nachdem nun noch der Chlorgehalt des Harns nach Mohr bestimmt ist, kann man den Vakat-Sauerstoff des Harns errechnen.

Das Körpergewicht der Ratten wurde täglich ermittelt. In den Tabellen I und II werden angeführt:

1. Die Gewichte der Ratten, wobei aus Raumgründen das gemeinsame Gewicht der 5 Ratten angegeben wird.
2. Menge, Zusammensetzung und N-Gehalt des Futters. Bei Berechnung des N-Gehaltes wurde der Eiweißgehalt des Linsenmehls mit 26% und der N-Gehalt von Eiweiß und Aminosäuren mit 16% angenommen.
3. Menge, C-, Vakat-O- und N-Gehalt des 24 Stunden-Harns.
4. Die Quotienten C:N, O:N und O:C.
5. Die von 4—5 Tagen errechneten Periodendurchschnittswerte.

Das Gesamtgewicht von je 5 Ratten, das zu Anfang des Versuches 800 g bzw. 710 g betrug, stieg in beiden Versuchsreihen während der Cystinperiode an, um in den folgenden Perioden wieder zu fallen. Doch betrug die Gewichtsschwankung durchschnittlich nicht mehr als 10 g je Tier. Nur bei einem Tier sank das Gewicht von 121 g zu Beginn des Versuches auf 87 g ab. Dieses Tier starb am 4. Tage der Tryptophanperiode.

Auffallend war, daß der Harn in der Tryptophanperiode eine resedagrüne Farbe hatte.

Im folgenden ist die der Nahrung zugeführte und im Harn ausgeschiedene Stickstoffmenge zusammengestellt. Auf die Aufstellung einer genauen N-Bilanz, zu der die Kotanalyse erforderlich gewesen wäre, wird verzichtet.

	Vor-periode	Cystin-periode	Zwischen-periode	Tryptophan-periode	Nach-periode
Durchschnittswerte der I. Versuchsreihe in mg.					
N-Gehalt des Futters	692,7	750,4	709,0	803,8	697,1
N-Gehalt des Harns	352,5	331,4	366,9	428,7	354,3
Durchschnittswerte der II. Versuchsreihe in mg.					
N-Gehalt des Futters	710,8	754,5	716,5	803,5	715,5
N-Gehalt des Harns	302,9	285,3	352,9	427,7	362,9

Man sieht, daß die N-Menge des Futters, die in der Vor-, Zwischen- und Nachperiode etwa gleichbleibt, in den Cystin- und Tryptophanperioden wegen der zusätzlichen Gabe dieser Aminosäuren ansteigt. Der Stickstoffgehalt des Harns, der in der I. Versuchsreihe während der Vor-, Zwischen- und Nachperiode etwa die gleichen Werte zeigt, sinkt in der Cystinperiode ab und steigt in der Tryptophanperiode an. Der Stickstoffgehalt des Harns in der II. Versuchsreihe zeigt während des ganzen Versuches Tendenz zum Ansteigen, fällt aber auch während der Cystinperiode und steigt in der Tryptophanperiode verstärkt an.

Die Harnquotienten C:N und Vakat-O:N steigen in beiden Versuchsreihen nach Darreichung von Cystin und Tryptophan an, um in den Zwischen- und Nachperioden wieder abzusinken. Dabei zeigen die Vakat-O:N-Werte stets eine erhebliche stärkere Steigerung, als die C:N-Werte. Die Steigerung der Quotienten kann entweder durch ein Ansteigen der C- bzw. Vakat-O-Werte oder durch Absinken der N-Werte bedingt sein. Die folgende Zusammenstellung zeigt die Beteiligung der einzelnen Faktoren an dem Zustandekommen der Harnquotientenlage.

Durchschnittswerte des Harn-C, -N und Vakat-O in mg.

	Vor-periode	Cystin-periode	Zwischen-periode	Tryptophan-periode	Nach-periode
I. Versuchsreihe. Durchschnittliche Tageswerte.					
C	335,9	348,6	330,2	478,3	354,3
Vakat-O	342,2	410,5	318,7	672,2	371,0
N	352,5	331,4	366,9	428,7	354,3
II. Versuchsreihe.					
C	298,8	297,5	335,5	453,3	351,5
Vakat-O	308,7	409,0	381,7	570,9	424,1
N	302,9	285,3	352,9	427,7	362,9

Man sieht, daß das Ansteigen der C:N-Werte während der Cystinperiode bald mehr durch eine vermehrte C-Ausscheidung, bald mehr durch Absinken der N-Auscheidung verursacht wird. Das Ansteigen der C:N-Quotienten in der Tryptophanperiode beruht dagegen ausschließlich auf dem sehr erheblichen Anwachsen der C-Ausscheidung, das so groß ist, daß dagegen die gleichzeitig vorhandene Harn-N-Vermehrung nicht viel ins Gewicht fällt.

Das Anwachsen der Vakat-O:N-Werte, das stets größer ist, als das der C:N-Werte, wird im wesentlichen durch die starke Zunahme der Vakat-O-Werte in den Cystin- und Tryptophanperioden bedingt.

Ergebnis.

Die Versuche zeigen, daß die Zulage von Cystin und Tryptophan zu dem biologisch minderwertigen Linseneiweiß bei der bei diesen Versuchen gewählten hohen Dosierung nicht eine Senkung der Harnquotienten zur Folge hatte, wie man hätte erwarten können, sondern im Gegenteil die Harnquotienten noch höher ansteigen ließ. Dieses Ergebnis der Harnquotientensteigerung durch Aminosäuren steht in Übereinstimmung mit Versuchsergebnissen, die schon früher im Bickelschen Laboratorium erzielt worden waren. Untersuchungen von Bickel und Remesow[6]), Osuka[7]), Kanai[8]) und Roehder[9]) zeigten, daß Zugabe von gewissen Aminosäuren zu hochwertigem Eiweiß, Ernährung mit Eiweißhydrolysaten und sogar die parenterale Zufuhr gewisser Aminosäuren meist ein Ansteigen der Harnquotienten bewirkte, während die parenterale Zufuhr von hochwertigem Eiweiß den Harnquotienten unbeeinflußt ließ (Roehder[10])).

Da ich bei meinen Versuchen eine sehr hohe Cystin- und Tryptophandosierung vornahm, muß man sich die Frage vorlegen, und diese Frage durch besondere Versuche prüfen, ob auch eine Cystin- und Tryptophandosierung die dem Cystin- und Tryptophangehalt der biologisch hochwertigen Eiweiße entspricht, die also ganz beträchtlich unter der in meinen Versuchen gewählten Dosierung liegt, in derselben Weise die Harnquotientlage steigert, oder ob in diesem Falle die Senkung, d. h. die Kompensation der durch das minderwertige Linseneiweiß gesetzten Oxydationsstörung auftritt.

Jedenfalls aber steht fest, daß es für den Organismus nicht gleichgültig ist, ob ihm gewisse isolierte Aminosäuren, oder die im Eiweißmolekül vereinigten Aminosäuren zugeführt werden. Diese Tatsache steht zweifellos in einem gewissen Widerspruch zu der heute herrschenden, besonders von Abderhalden vertretenen Lehre, daß die Eiweißkörper durchweg im Darm bis zu den Aminosäuren aufgespalten, als solche resorbiert und in der Hauptsache in oder jenseits der Darmwand zu arteigenem Eiweiß resynthetisiert werden.

Daß jedenfalls ein grundsätzlicher Unterschied zwischen zusätzlicher Zufuhr von nativem Eiweiß und solcher von gewissen Aminosäuren besteht, zeigt auch mein vorliegender Versuch eindeutig. Die zusätzliche Eiweißgabe von ca. 600 mg Eiweiß-N am 8. Versuchstage hatte zwar eine Erhöhung der Harn-N-Menge zur Folge, ließ aber die Lage der Quotienten völlig unverändert, während die Zufuhr von 80 mg Aminosäure-N die Harnquotienten sofort erheblich in die Höhe trieb.

Daß die Zufuhr von isolierten Aminosäuren und Aminosäuren im Eiweißmolekül für den Körper nicht dasselbe bedeuten, war früher schon bekannt für den in der katabolischen Phase gestörten Eiweißstoffwechsel, wie er z. B. bei den Cystinurikern vorliegt. Bei einem solchen Kranken zeigten Loewy und Neuberg[11]), daß er bei Aufnahme von Eiweiß keine Aminosäuren im Harn vermehrt ausschied, während er nach der Aufnahme von Aminosäuren diese zum Teil quantitativ in den Harn übertreten ließ. So wurden von 6,2 g Tyrosin = 5,0 g (77%), von 5 g Asparaginsäure = 3,4 g (68%), von 5 g Glykokoll = 1,99 g (20%) im Harn wiedergefunden. Auch wenn das vollständige Gemisch von Aminosäuren gegeben wurde, das aus Eiweiß durch Verdauung mit Pankreasfermenten gewonnen war, und keine Biuretreaktion mehr zeigte, erschien ein Teil der Aminosäuren (Tyrosin, Tryptophan, Glykokoll) wieder im Harn.

An normalen Menschen stellten Gottschalk und Nonnenbruch und später Falkenhausen entsprechende Beobachtungen an.

Falkenhausen[12]) untersuchte den Blut-Amino-N nach Zufuhr von Eiweiß und Aminosäuren und fand eine Erhöhung des Blut-Amino-N nur nach Gabe größerer Mengen Aminosäuren, nicht aber nach einer eiweißreichen Mahlzeit.

Ebenfalls fanden Gottschalk und Nonnenbruch[13]) nach Eiweißzufuhr keinen deutlichen Anstieg des Blut-Amino-N, wohl aber nach Gabe von Aminosäuregemischen.

Bei allen diesen Versuchen spielt wahrscheinlich die Geschwindigkeit der Aminosäureresorption eine Rolle für das Erscheinen oder Nichterscheinen der Säure im Blute.

Es ist offensichtlich, daß alle diese Tatsachen und Versuchsergebnisse schwerlich mit der Annahme zu vereinigen sind, daß die Eiweiße durch die Verdauung bis zu den Aminosäuren abgebaut und in dieser Form resorbiert wurden.

Werfen wir zum Schluß die Frage auf, wie die Wirkung der bei meinen Versuchen gewählten großen Dosen von Cystin und

Tryptophan auf den Stoffwechsel zu verstehen ist. Das Ansteigen der Harnquotienten in den Hauptperioden bedeutet, daß sofort nach Darreichung von Cystin und Tryptophan eine Stoffwechsellage des Organismus entsteht, bei der Kohlenstoffsubstanzen in sehr schlecht oxydierter Form im Harn ausgeschieden werden. Welcher Art diese im Harn erscheinenden Substanzen sind, läßt sich nicht sagen. Ein Blick auf die Cystin- und Tryptophanmenge, die gegeben wurde, zeigt, daß die im biologisch minderwertigen Linseneiweiß nur mangelhaft vertretenen Aminosäuren Cystin und Tryptophan nach der Zulage dieser Säure nur in einer Quantität vorhanden war, die diejenigen in biologisch hochwertigen Eiweißen vorhandenen erheblich übertrifft. Nehmen wir als Beispiel eines hochwertigen Eiweißes Laktalbumin mit 2,90% Tryptophan und 2,29% Cystin, und als biologisch minderwertiges Eiweiß Legumin mit 1,35% Tryptophan und 0,9% Cystin, so ergibt sich, daß bei Zufuhr von 700 mg Eiweiß-N je Käfig zu dem Legumin nur etwa 10 mg Cystin bzw. Tryptophan hätte zugesetzt zu werden brauchen, um einen gleichen Gehalt des Legumins an diesen beiden Aminosäuren zu erzielen, wie es das Laktalbumin besitzt. Statt dessen wurde je Tag 80 mg bzw. 160 mg — also die 8—16fache Menge — in der 2. Tryptophanperiode zugelegt.

Diese Tatsache zusammen mit der Verschlechterung der Stoffwechsellage und der Ausscheidung eines resedagrünen Farbstoffes während der Tryptophanperiode läßt daran denken, ob nicht vielleicht eine spezifische toxische Wirkung dieser Aminosäuren auf den Organismus vorliegen könnte, so daß sich der Organismus durch Entgiftung, die sich beim Tryptophan durch den grünen Farbstoff zeigt, dieser für ihn unbrauchbaren Aminosäurenmengen entledigt.

Literatur.

Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, hrsg. von Bethe, v. Bergmann, Embden.

Abderhalden, Lehrbuch der Physiologie. 6. Aufl. 1931.

Höber, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1928.

[1]) Ausführliche Literaturangabe siehe Bickel, Dysoxydative Carbonurie und Klinik. Zentralblatt f. innere Medizin 54. Jahrg. Nr. 30, 673. 1933.

[2]) Kasper, Experimentelle Untersuchungen über den Eiweißnährwert verschiedener eiweißhaltiger Nahrungsmittel. Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin. 1935.

[3]) Collum u. Simmonds, Journal of biol. Chem. **33**, 304 (1919); **37**, 155 (1919).

[4]) Mitschel, Journal of biol. Chem. **58**, 905; **68**, 183; **71**, 429.

[5]) Die Angaben wurden entnommen dem
Handbuch der Biochemie (Oppenheimer) I S. 700, 1924.
Tab. biologicae III S. 258, 1928.
Ergebnisse der Physiol. **33**, 860 u. 870, 1931.
Biochem. Handlexikon (Abderhalden) XIV, 36 u. 39, 1933.

[6]) Bickel u. Remesow, Biochem. Zeitschr. **186**, 54. 1927.

[7]) Osuka, Biochem. Zeitschr. **246**, 104. 1932.

[8]) Kanai, Biochem. Zeitschr. **255**, 307. 1932.

[9]) Roehder, Biochem. Zeitschr. **268**, 265. 1934.

[10]) Roehder, nach dem Manuskript zitiert.

[11]) Loewy u. Neuberg, Hoppe-Seylers Zeitschr. **43**, 338. 1904. — Biochem. Zeitschr. **2**, 43. 1905.

[12]) Falkenhausen, Arch. f. exper. Pathologie **103**, 322 (1924).

[13]) Gottschalk u. Nonnenbruch, Arch. f. exper. Pathologie **99**, 270 u. 300. 1923.

[14]) Kanitz, Biochem. Zeitschr. **249**, 234 (1932). — Nachtrag zur Halbmikromethode der Kohlenstoffbestimmung in biolog. Flüssigkeiten. Biochem. Zeitschr. **257**, 361. 1933.

Lebenslauf.

Ich, Walther Karl Wilhelm Adolf Rahmsdorf, wurde am 1. Februar 1910 als Sohn des Regierungsrates Adolf Rahmsdorf und seiner Ehefrau Elise geb. Voßköhler, zu Hannover geboren. Ostern 1919 wurde ich nach dreijährigem Besuch der Vorschule in die Sexta des Kaiser-Wilhelms-Gymnasiums zu Hannover aufgenommen und legte im Februar 1928 vor der Prüfungskommission dieses Gymnasiums die Reifeprüfung ab. Vom Sommersemester 1928 bis zum Ende des Sommersemesters 1930 besuchte ich die Universitäten Marburg, München und Kiel und legte im Juli 1930 in Kiel die ärztliche Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1930/31 hielt ich mich in Paris auf, besuchte dort die innere Klinik von Prof. Sergent und hörte Vorlesungen aus dem Gebiete der Pathologie und Pharmakologie. Vom Sommersemester 1931 bis zum Wintersemester 1933/34 studierte ich an der Universität Berlin und bestand daselbst mit dem 17. Oktober 1934 das ärztliche Staatsexamen.

Während des Jahres 1934 fertigte ich die vorliegende Promotionsschrift im Laboratorium von Herrn Prof. Bickel an. Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. Bickel für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine Ratschläge und Anregungen ergebenst zu danken. Gleichfalls danke ich Herrn Dr. Kanitz für methodische Hinweise.